

# Actualités en Pharmacologie Clinique

Pr. E Autret-Leca et Dr. AP Jonville-Béra

Numéro 87 Janvier-Mars 2011

**Service de Pharmacologie Clinique**  
**Centre Régional de Pharmacovigilance,**  
**de Pharmacoépidémiologie et d'Information sur le Médicament**  
CHRU de Tours - 37044 Tours Cedex 9 ☎ : 02.47.47.80.29 Fax : 02.47.47.38.26



## L'essentiel

### ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

	Page
Bévacizumab et rétinopathie du prématuré.....	2
Buprénorphine (Subutex®) et grossesse .....	2
Aspirine et décès par cancer .....	2
Aspirine et cancer colorectal.....	3
<b>Pharmacoépidémiologie</b>	
Isotrétinoïne et suicide.....	3
Supplémentation calcique et ostéoporose.....	3
Carbamazépine et grossesse.....	3
Bisphosphonates et fractures atypiques.....	4
Toxicité cardiovasculaire des AINS.....	4

### PHARMACOVIGILANCE

#### Littérature

Rivaroxaban et dabigatran en prévention thromboembolique .....	4
Opiacés dont codéine, AINS et coxibs .....	5
Thérapies ciblées en cancérologie.....	5
Nouvelles interactions .....	6
Aripiprazole (Ablify®) et jeu pathologique.....	6
Bevacizumab (Avastin®) et surmortalité .....	6
IPP et pneumopathie .....	6

#### Informations des Agences Française (Afssaps) et Européenne (EMA) du Médicament

Commission Nationale de Pharmacovigilance :	
Médiator® et génériques (benfluorex).....	6
Avastin® (bévacizumab) : Ostéonécrose de mâchoire.....	6
Sutent® (sunitinib) : Ostéonécrose de la mâchoire .....	6
Solutés pour dialyse péritonéale :	
✓ Péritonite aseptique.....	6
✓ Rupture d'approvisionnement.....	7
Sabril® (vigabatrine) : anomalies IRM et mouvements anormaux..	7
RoActemra® (tocilizumab) : anaphylaxie .....	7
Nplate® (romiplostim) : Thrombose portale.....	7
Revlimid® (lénalidomide) : Embolie pulmonaire et Infarctus .....	7
Vistide® (cidofovir) : Prescriptions hors AMM .....	7
Firdapse® (amifampridine) et sclérose en plaque.....	8
Multaq® (dronédarone) : Atteintes hépatiques.....	8
Infections conjonctivales du nouveau-né.....	8
Cubicin® (daptomycine) : Pneumonie à éosinophiles.....	8
Vaccin anti rotavirus (Rotarix® et Rotateq®) : Levée des restrictions d'utilisation.....	8
Prepulsid® (cisapride) : Arrêt de commercialisation.....	8
Haldol® intra veineux (halopéridol) : Suppression .....	8

Si vous préférez une version électronique,  
merci de l'indiquer à  
[b.gaillard@chu-tours.fr](mailto:b.gaillard@chu-tours.fr)

Page

Page

Dextropropoxyphène : Retrait du marché .....	9
Crayon au nitrate d'argent Salva® et bourgeons ombilicaux .....	9
Celance® (pergolide) : Arrêt de commercialisation.....	9
Buflomédil (Fonzylane® et génériques) : Suspension d'AMM .....	9
Nitrofurantoïne : Toxicité hépatique et pulmonaire.....	9
Antitussifs anti H1 et fenspiride : Contre-indication < 2 ans .....	9
Uvestérol D et Uvestérol A.D.E.C solution buvable .....	10
Informations de la FDA	
topiramate (Epitomax®), terbutaline injectable (Bricanyl®), pioglitazone (Actos®, Competact®), Kaletra® (lopinavir, ritonavir).....	10

### COMMISSION DE TRANSPARENCE

#### ASMR I : progrès thérapeutique majeur

Nouveaux médicaments : Adixone®.....	11
--------------------------------------	----

#### ASMR II : amélioration importante

Nouveaux médicaments : Ilaris®.....	11
-------------------------------------	----

#### ASMR III : amélioration modérée

Extension d'indication : Erbitux®, Mexiletine®.....	11
---	----

#### ASMR IV : amélioration mineure

Extensions d'indication : Inexium®, Mabthera®, Mexiletine® .....	11
--	----

#### ASMR V : absence d'amélioration

Nouveaux médicaments : Mezavant®, Visanne®.....	11
---	----

Extension d'indication : Cholestagel®, Crestor®, Tyverb®.....	11
---	----

#### SMR insuffisant

Avandia®, Mépact®, Tronothane®, Uvimag B6®.....	12
---	----

### SYNTHÈSE

Multaq®.....	12
--------------	----

### LE CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE ET D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT

- Répond à vos questions sur les médicaments.  
- Reçoit et analyse vos notifications d'effets indésirables.  
- Est facile à joindre :  
☎ 02-47-47-37-37  
02-47-47-47-47 poste 7.3737 ou 7.3149  
Fax 02-47-47-38-26  
e-mail [crpv@chu-tours.fr](mailto:crpv@chu-tours.fr)  
- Retrouvez ces informations  
<http://www.pharmacovigilance-tours.fr>

La déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance, des effets indésirables des médicaments est obligatoire s'ils sont **graves** (conduisant au décès, ou susceptibles de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation) **et/ou inattendus** (non mentionnés dans le résumé des caractéristiques du Vidal). Ces déclarations peuvent être faites par téléphone, par courrier ou par fiche de déclaration disponible sur <http://www.pharmacovigilance-tours.fr>

**ESSAIS THÉRAPEUTIQUES**

Pr E. Autret-Leca

**L'administration intra vitréenne de bévacizumab va probablement bouleverser la prise en charge de la rétinopathie du prématuré.**

L'utilisation des anti-VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) a profondément modifié le traitement des néo vaisseaux oculaires en particulier la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Il était donc tentant d'évaluer ces anti-VEGF dans la rétinopathie du prématuré. En effet, cette maladie de la rétine immature qui touche les prématurés de moins de 31 semaines d'âge gestationnel serait expliquée par l'excès de production de VEGF induit par les épisodes répétés d'hyperoxie/hypoxie qui entraîne la formation d'un tissu fibrovasculaire anormal dans la rétine. Le traitement de référence actuel de cette rétinopathie est la photocoagulation de la rétine périphérique par laser. Un essai, méthodologiquement très bien mené avec un comité indépendant qui évaluait les données photographiques de la rétine, a comparé l'administration intra vitréenne de bévacizumab (0,625 mg dilué dans 0,025 ml) et un traitement par laser, ces deux traitements étant appliqués aux deux yeux. Les prématurés inclus avaient une rétinopathie aiguë affectant la zone 1 et la zone postérieure 2 de la rétine qui sont les situations les plus à risque d'échec. Le critère de jugement principal était le taux de récurrence d'une néo vascularisation de la rétine observée avant 54 semaines d'aménorrhée, délai qui permet d'identifier une récurrence ou une réactivation. Sur les 150 enfants inclus, 7 sont décédés et n'ont pas été inclus dans l'analyse. Chez les 143 enfants survivants la rétinopathie a rechuté chez 4 enfants du groupe bévacizumab (6/140 yeux soit 4%) et chez 19 enfants du groupe laser (32/146 yeux soit 22%). Cette supériorité du bévacizumab sur le laser observée sur l'ensemble des enfants inclus est plus importante dans le sous-groupe des patients ayant une atteinte exclusive de la zone 1 (42% vs 6%) et n'est pas significative en cas d'atteinte de la zone 2 (12% vs 5% ; p = 0,27). Les auteurs et l'éditorial, qui accompagne ce travail, soulignent qu'outre son efficacité supérieure au laser, le bévacizumab est simple d'administration (ne nécessitant pas que l'enfant soit intubé), a un effet rapide et moins de risque de restriction du champ visuel. En revanche, on ne sait pas précisément à quel moment il faut administrer ce médicament et la possibilité de récurrence tardive nécessite une observation beaucoup plus longue celle de cet essai. De même, la possibilité d'effets systémiques liés à ce médicament en particulier chez des prématurés, dont les organes sont encore en développement, n'est pas exclue et mérite d'être surveillée quand on sait leur gravité après administration par voie générale dans le cancer.

*N Engl J Med 2011;364:603-15 et 677-8*

**La buprénorphine (Subutex®) pendant la grossesse est une alternative intéressante à la méthadone.**

La méthadone, agoniste opioïde est recommandée pendant la grossesse en cas de dépendance morphinique mais elle entraîne un syndrome de

sevrage chez le nouveau-né (hyper irritabilité et dysfonctionnement du système nerveux autonome) qui nécessite souvent une hospitalisation et un traitement de substitution. Son alternative, la buprénorphine, a été moins étudiée pendant la grossesse. Aussi, une étude a comparé en double aveugle, double placebo, buprénorphine et méthadone chez 175 femmes enceintes dépendantes de la morphine et recrutées dans 8 centres. L'ajustement des doses se faisait par paliers de 2 mg pour la buprénorphine (doses autorisées entre 2 et 32 mg) et par paliers de 5 à 10 mg pour la méthadone (doses autorisées entre 20 et 140 mg). Les patientes étaient comparables à l'inclusion. Le traitement de substitution a été arrêté avant l'accouchement plus fréquemment par les femmes du groupe méthadone (18% 16/89) que par celles du groupe buprénorphine (33% 28/86). Le motif de l'arrêt était un effet non satisfaisant chez 71% des femmes du groupe buprénorphine et chez 13% de celles du groupe méthadone. Les doses au moment de l'arrêt étaient de 87 mg de méthadone et de 14 mg de buprénorphine. Le pourcentage de nouveau-nés ayant un syndrome de sevrage nécessitant un traitement n'est pas statistiquement différent entre buprénorphine et méthadone (47% vs 57%). En revanche, les nouveau-nés exposés à la buprénorphine par rapport à ceux du groupe méthadone ont nécessité moins de morphine en traitement de substitution (dose cumulée 1,1 mg vs 10,4 mg) et ont été hospitalisés moins longtemps (10 j vs 17 j). La buprénorphine ne se différencie pas de la méthadone pour les caractéristiques des nouveau-nés ni pour les éléments maternels obstétricaux (césarienne, analgésie, complications de l'accouchement).

*N Engl J Med 2010;363:2320-31*

**L'aspirine réduit les décès par cancer.**

L'aspirine, utilisée chaque jour pendant plus de 5 ans réduit le risque de cancer en particulier gastro intestinal. Ainsi, des essais randomisés ont montré une réduction des cancers colorectaux possiblement en rapport avec l'inhibition de la COX-2 qui réduirait les adénomes précancéreux. En revanche, le suivi, pendant 10 ans, de femmes bien portantes prenant 100 mg d'aspirine 1 jour sur 2 n'a pas montré de réduction des cancers suggérant qu'une prise quotidienne est nécessaire en prévention du cancer. L'étude actuelle a pour but d'étudier l'effet de l'aspirine, non pas sur la survenue des cancers, mais sur les décès par cancer. Tous les essais randomisés ayant comparé l'aspirine à l'absence d'aspirine ont été inclus dans une méta analyse à condition que la prise d'aspirine ait été supérieure à 4 ans et que les données de mortalité par cancer puissent être connues. Les 8 essais analysés évaluaient l'aspirine en prévention cardio vasculaire primaire chez des patients sans facteur de risque (2 essais), chez des patients à risque vasculaire accru dont le diabète (5 essais) et en prévention secondaire après un événement vasculaire récent (1 essai). L'aspirine réduit les décès par cancer (OR 0,79 [0,68-0,92]) particulièrement après 5 ans de suivi pour l'ensemble des cancers (OR 0,66 [0,50-

0,87]) et pour les cancers gastro-intestinaux (OR 0,46 [0,27-0,77]). Dans 3 essais disposant d'un suivi prolongé, l'aspirine réduit à 20 ans le risque de décès par tumeur solide, par cancer gastro intestinal mais pas par hémopathie. Le bénéfice augmente avec la durée du traitement. Ainsi après une durée de plus de 7.5 ans, l'OR est pour l'ensemble des cancers solides à 0,69 [0,54-0,88] et pour les cancers gastro-intestinaux à 0,41 [0,26-0,66]. La période nécessaire pour observer une réduction des décès est de 5 ans pour les cancers de l'œsophage, du pancréas, du poumon et du cerveau mais est plus longue pour les cancers de l'estomac, colorectal et de la prostate. Cette méta analyse n'a pas montré de lien entre d'une part la mortalité par cancer et d'autre part la dose d'aspirine, le sexe ou le tabagisme. En revanche, l'effet sur la mortalité augmente avec l'âge. Ainsi, chez les patients âgés de plus de 65 ans, la réduction absolue du risque de décès par cancer atteint 7% à 20 ans. Des biais méthodologiques sont évidemment opposables à ces résultats mais leur concordance suggère qu'ils sont généralisables. L'effet bénéfique sur la mortalité par cancer est un élément nouveau dans l'analyse bénéfice/risque de l'aspirine et doit désormais être pris en compte dans le choix d'un antiagrégant plaquettaire.

*Lancet 2011;377:31-41*

#### **L'aspirine même à faible dose réduit le risque de cancer colorectal.**

On sait que l'aspirine à des doses > 500 mg/j et après 10 ans de traitement réduit le risque de cancer colorectal au prix d'un risque hémorragique qui en limite l'utilisation. L'aspirine à posologie plus faible (80 à 325 mg/j) a également un effet préventif sur la survenue des adénomes coliques. L'étude actuelle visait à évaluer l'effet de posologie encore plus faible d'aspirine (75 à 300 mg/j) utilisées dans 4 grands essais de prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire. Ces essais ont comparé l'aspirine à un placebo (3 essais) et à l'absence de traitement (1 essai). La durée prévue du traitement était de 6 ans mais les patients ont été suivis pendant environ 18 ans. L'aspirine réduit à 20 ans le risque de cancer colique (OR 0,76 [0,60 - 0,96]) et la mortalité (OR 0,65 [0,48 - 0,88]) mais pas celui de cancer rectal (OR 0,90 [0,63 - 1,30]). L'effet de l'aspirine sur la réduction du cancer apparaît à partir de 7 à 8 ans de traitement et semble indépendant de la dose dans la fourchette de doses étudiées entre 75 et 300 mg/jour. L'effet semble plus important sur le colon proximal que sur le colon distal. Ce bénéfice augmente avec la durée du traitement: en particulier pour une durée de traitement supérieure à 5 ans, la réduction relative du risque de cancer du colon proximal atteignant alors environ 70%.

*Lancet 2010;376:1741-50 et 1713-4*

## **PHARMACOEPIDEMOLOGIE**

E. Autret-Leca

#### **Risque suicidaire accru pendant mais aussi après arrêt du traitement par isotrétinoïne.**

Des cas isolés ont fait suspecter un risque accru de suicide associé à l'isotrétinoïne alors que des

études pharmaco épidémiologiques ont des résultats discordants. Des données canadiennes, anglaises (base des données des médecins généralistes) et finlandaises n'ont pas pu montrer ce lien alors qu'une autre étude canadienne, en analysant les prescriptions d'isotrétinoïne par rapport aux admissions hospitalières, a trouvé une association significative entre isotrétinoïne et suicide. Une nouvelle étude a été menée chez 5756 patients, traités par isotrétinoïne, pour lesquels les causes de décès ont pu être enregistrées 3 ans avant et pendant les 15 années suivant l'arrêt de ce médicament. Parmi ces patients, 128 ont été hospitalisés pour une tentative de suicide, dont 32 avant le traitement, 20 pendant et dans la première année après la fin du traitement et 76 après plus d'un an d'arrêt de l'isotrétinoïne. L'incidence dans l'année précédant le traitement est accrue par rapport à celle de la population générale mais sans être statistiquement significative OR 1,57 [0.86-2.63] pour l'ensemble des tentatives de suicide et 1,36 [0.65-2.50] si l'on considère seulement le premier épisode de tentative de suicide. L'incidence pendant et 6 mois après l'arrêt de l'isotrétinoïne est significativement augmentée OR 1,78 [1.04-2.85] pour l'ensemble des tentatives de suicide et 1,93 [1.08-3.18] pour le premier épisode de tentative de suicide. Trois ans après la fin du traitement le risque n'est plus augmenté pour l'ensemble et la première tentative de suicide (OR respectivement à 1,04 et 0,97). Parmi les 32 patients qui ont fait une première tentative de suicide avant traitement 38% ont recommencé pendant le traitement alors que parmi les 14 patients qui ont fait une première tentative de suicide dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement 71% ont récidivé. L'isotrétinoïne apparaît bien comme un facteur de risque de suicide mais ce risque est probablement ajouté à celui lié à l'acné.

*BMJ 2010;341:c5812 et c5866*

#### **La supplémentation calcique très discutable pour traiter l'ostéoporose.**

Une méta analyse a inclus les 7 essais randomisés en double aveugle comparant une supplémentation calcique (> 500 mg/jour) à un placebo si les données de morbidité étaient connues. Chez ces 8151 patients suivis pendant 3,6 ans en moyenne, un infarctus du myocarde est survenu chez 143 du groupe calcium et 111 du groupe placebo soit un risque relatif de 1,31 [1,02-1,67]. En revanche, le calcium n'augmente pas le risque d'accident vasculaire cérébral (1,2 [0,96-1,5]) ou de décès (1,09 [0,96-1,23]). On savait que le calcium était inefficace pour réduire le risque de fracture et l'on montre aujourd'hui qu'il pourrait accroître le risque d'infarctus du myocarde sans réduire la mortalité. Le risque du calcium pourrait être lié à son accumulation dans les parois artérielles, ce qui explique qu'il faille environ 4 ans pour observer cet effet indésirable. Ces données ne peuvent être extrapolées à l'association vitamine D/calcium non incluse dans cette méta analyse.

*BMJ 2010;341:c3691 et c3856*

#### **La carbamazépine est probablement le meilleur choix pendant la grossesse.**

En effet la carbamazépine (Tégréto®), efficace dans la majorité des épilepsies induit le moins de malformations. Un registre suédois rapporte un

risque de malformations majeures à 1,86 [1,42 et 2,44] après exposition intra-utérine aux antiépileptiques mais plus élevée avec l'acide valproïque qu'avec la carbamazépine (OR 2,51 [1,43 et 4,68]). Dans un registre américain, le taux de malformations associé à la carbamazépine en monothérapie (2,6%) est très peu différent de celui de la population générale (1 à 3%). Dans une étude anglaise, le taux de malformations majeures est de 2,2% avec la carbamazépine, 3,2% avec la lamotrigine, 6,2% avec l'acide valproïque et de 3,5% chez les femmes épileptiques non traitées. Une nouvelle étude rapporte les résultats de toutes les cohortes publiées et d'une étude cas témoin utilisant le registre Eurocat qui comporte les données de 19 pays européens enregistrées entre 1995 et 2005. Ces données incluent 98 000 malformations sur environ 3,8 millions de naissances. Il n'a pas été trouvé d'association significative entre d'une part l'exposition fœtale à la carbamazépine et d'autre part diverses malformations (fente palatine, hernie diaphragmatique, hypospadias). En revanche, l'exposition à la carbamazépine en monothérapie augmente le risque de spina bifida (OR 2,6 [1,2 et 5,3]) par rapport aux patientes non exposées mais ce risque absolu reste très faible (1/1000 naissances dans la population générale). Par ailleurs, la carbamazépine est probablement le meilleur choix vis-à-vis du retentissement neuro-développemental chez l'enfant à venir. En effet, si 2 études vont dans le sens d'un effet délétère de l'acide valproïque, 6 études n'ont pas montré d'atteintes des fonctions cognitives chez les enfants exposés in utero à la carbamazépine en monothérapie. Ceci doit être clairement expliqué aux femmes qui désirent une grossesse ou qui sont enceintes.

*BMJ 2010;341:1261 et 1229*

#### **Les bisphosphonates pendant plus de 5 ans augmentent les fractures atypiques du fémur.**

Des éléments suggèrent que les bisphosphonates par voie orale utilisés dans l'ostéoporose augmentent le risque de fractures dites atypiques du fémur (région subtrochantérienne et corps fémoral). Une étude cas témoin a examiné le lien entre bisphosphonates et fractures. Cette étude est nichée dans une cohorte de femmes canadiennes âgées de plus de 68 ans dont la première prescription de bisphosphonates (avril 2002 à mars 2008) définissait la date d'entrée dans la cohorte. Les pathologies susceptibles d'altérer l'intégrité osseuse (cancer, hyperparathyroïdie, maladie coeliaque, etc) étaient exclues. Les femmes étaient suivies pendant une durée de traitement variable entre 1 et 7 ans. Les cas étaient les femmes hospitalisées pour une fracture atypique du fémur

après exclusion des fractures dues à un traumatisme (collision de voiture, chute de sa hauteur etc). Chaque cas était apparié sur l'âge et le moment d'entrée dans l'étude à 5 témoins exposés à un bisphosphonate pendant moins de 100 jours. L'utilisation de bisphosphonates était longue ( $\geq$  5 ans), intermédiaire (entre 3 et 5 ans) ou courte (entre 100 jours et 3 ans). Sur 205 500 femmes de la cohorte, 716 (0,35%) ont une fracture atypique. Leur comparaison aux 3580 témoins montre que les bisphosphonates pris pendant plus de 5 ans augmentent le risque de fracture fémorale atypique par rapport à une utilisation de moins de 100 jours (OR 2,74 [1,25-6]) alors que ce risque n'est pas accru par une utilisation pendant moins de 5 ans. Heureusement, cette étude confirme que les fractures ostéoporotiques typiques sont réduites par les bisphosphonates s'ils sont utilisés pendant plus de 5 ans (OR 0,76 [0,63 et 0,93]) ou entre 3 et 5 ans (OR 0,86 [0,73 et 1,00]) mais pas pour les utilisations plus courtes. Les bisphosphonates augmentent donc le risque de fracture atypique qui reste faible en valeur absolue (0,13% après 6 ans et 0,22% après 7 ans de traitement). Dans la mesure où la durée optimale du traitement par bisphosphonate est inconnue, ces données devraient faire considérer leur arrêt ou une fenêtre thérapeutique après 5 ans de traitement.

*Jama 2011;305:783-9*

#### **Toxicité cardiovasculaire des AINS.**

De nombreuses méta analyses n'ont pas pu résoudre le débat portant sur le risque cardiovasculaire des AINS en général et des inhibiteurs de la COX-2 en particulier parce qu'aucune n'a inclus l'ensemble des essais randomisés disponibles. Une nouvelle méta analyse a retenu tous les essais randomisés ayant comparé des AINS entre eux (naproxène, ibuprofène, diclofénac, célécoxib, étoricoxib, rofécoxib, lumiracoxib) ou à un placebo s'ils avaient plus de 100 patients par groupe. Dans ces 31 essais ayant inclus environ 116 000 patients par année de suivi, comparé au placebo, le rofécoxib (OR 2,12 [1,26 - 3,56]), suivi du lumiracoxib (OR 2 [0,71 - 6,21]) a le risque le plus élevé d'infarctus du myocarde. L'ibuprofène a le risque le plus élevé d'accident vasculaire cérébral (OR 3,36 [1 - 11,6]), suivi du diclofénac (2,86 [1,09 - 8,36]). L'étoricoxib (OR 4,07 [1,23 - 15,7]) et le diclofénac (3,98 [1,48 - 12,7]) sont associés au risque le plus élevé de décès cardiovasculaire. Finalement le naproxène semble le moins dangereux parmi les 7 médicaments étudiés en particulier pour le risque d'infarctus du myocarde (0,82 [0,37-1,67]).

*BMJ 2011;342:154*

## PHARMACOVIGILANCE

Littérature  
A.P. Jonville-Béra

**En prévention thromboembolique après chirurgie orthopédique programmée, le rivaroxaban (Xarelto®) plus efficace que le dabigatran (Pradaxa®) au prix d'une fréquence plus élevée d'accidents hémorragiques.**

Le rivaroxaban et le dabigatran sont deux anticoagulants par voie orale dont les indications sont limitées à la prévention thromboembolique veineuse après prothèse de hanche ou de genou. La Commission de la Transparence de la HAS avait

accordé au moment de sa commercialisation une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) au Xarelto®, en terme d'efficacité par rapport au Lovenox®, et pas d'ASMR (V) au Pradaxa® par rapport au Lovenox®. Une méta-analyse qui a inclus les 9 essais comparant ces 2 deux anticoagulants confirme que l'efficacité de rivaroxaban (sur 11 009 patients) est supérieure à celle de l'énoxaparine, les événements thromboemboliques veineux étant deux fois moins fréquents (RR 0,56 [0,43-0,73]) mais au prix d'une augmentation du risque hémorragique d'environ 26% (RR 1.26 [0.97-1.29]). En revanche, l'efficacité du dabigatran (sur 8209 patients) tend à être inférieure à celle de l'énoxaparine (RR 1,12 [0,97-1,29]) alors qu'il est associé à un risque hémorragique similaire (RR 1,1 [0,9-1,35]). Grâce à une comparaison indirecte ajustée les auteurs concluent que le rivaroxaban diminue deux fois plus que le dabigatran le risque de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire non fatale et de mortalité au prix d'une augmentation du risque hémorragique d'environ 14%.

*Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutic* 2011;36:111-24

### **Chez le sujet âgé, les opiacés ne sont pas mieux tolérés que les AINS et les coxibs.**

En raison de leur toxicité digestive et rénale, l'utilisation des AINS dans les pathologies rhumatismales du sujet âgé a diminué au profit de celle des opiacés. Des auteurs ont comparé l'incidence des événements indésirables dans 3 groupes de patients âgés en moyenne de 80 ans, traités pour arthrose ou polyarthrite rhumatoïde par AINS (n=4280), coxib (n=4280) ou opiacé (n=4280). Les patients, inclus entre janvier 1999 et décembre 2005, étaient des femmes dans 85% des cas, dont 80% souffraient d'arthrose. Les événements indésirables survenus au cours des 6 premiers mois de traitement ont été plus fréquents avec les opiacés qu'avec les AINS et les coxibs. Ainsi, par rapport aux AINS et aux coxibs, les opiacés multiplient par 4 le risque de fracture (HR 4.47 [3.12-6.41]) augmentent le risque d'évènement cardio-vasculaire (HR 1.77 [1.39-2.24]), d'hospitalisation pour évènement indésirable (HR 1.68 [1.37-2.07]) et de décès (HR 1.87 [1.39-2.53]). Seul le risque d'AVC est plus élevé avec les AINS et les coxibs qu'avec les opiacés. Cette étude confirme que par rapport aux AINS classiques, les coxibs sont associés à un risque plus élevé de complication cardio vasculaire (+28%) mais plus faible d'hémorragie digestive (- 40%) alors qu'ils augmentent le risque d'hospitalisation pour effet indésirable (+ 12%). Ainsi pour induire un évènement indésirable, il faut substituer un AINS par un coxib chez 27 patients alors qu'il suffit de 17 patients si on substitue l'AINS par un opiacé. Malgré toutes les précautions prises, cette étude comporte de nombreux biais (les opiacés consommés ne sont pas cités,...) mais elle est l'occasion de rappeler que l'utilisation des opiacés, même de palier II, ne doit pas être banalisée chez le sujet âgé.

*Archives of Internal Medicine* 2010;170:1968-78

### **... et parmi eux la codéine serait la plus mal tolérée**

La même équipe a comparé, avec la même méthodologie que l'étude précédente, la tolérance des opiacés utilisés pour des douleurs non cancéreuses chez des sujet âgés Les événements indésirables ont été comparés dans 5 groupes de 6275 patients, traités par codéine, propoxyphène, tramadol, hydrocodone ou oxycodone (âge moyen 79 ans dont 81% de femmes). Après 30 jours de traitement, le risque d'évènement indésirable gastro-intestinal et cardio vasculaire est identique dans tous les groupes, alors que le tramadol (RR 0,21 [0,16-0,28]) et le propoxyphène (RR 0,54 [0,44-0,66]) sont associés à un risque plus faible de fracture. Après 6 mois de traitement, par rapport aux autres opiacés, la codéine est associée à un risque plus élevé d'évènement cardiovasculaire (RR 1,62 [1,27-2,06]) et d'hospitalisation pour évènement indésirable (RR 2.27 [1.89-2.73]). Les auteurs expliquent qu'un effet sédatif différent pourrait expliquer une différence de risque de fracture entre ces opiacés, mais n'ont pas d'hypothèse pour expliquer le risque cardiovasculaire différent. L'éditorial qui accompagne cet article s'interroge sur l'utilisation large de la codéine, qui bénéficie d'une réputation de bonne tolérance, peut être à tort....

### **Au moment de l'AMM, on connaît peu les effets indésirables graves des thérapies ciblées utilisées en cancérologie.**

La taille des essais cliniques conduisant à l'AMM est insuffisante pour mettre en évidence les effets indésirables graves en raison de leur incidence trop faible par rapport à l'effectif des essais bâtis pour juger l'efficacité. Ceci est démontré par une étude canadienne. Les auteurs ont comparé, les effets indésirables graves rapportés dans les essais cliniques donc connus au moment de l'AMM et ceux découverts après l'AMM pour 12 thérapies ciblées utilisées en cancérologie : bévacizumab, bortézomib, cetuximab, dasatinib, erlotinib, ibritumomab, imatinib, lapatinib, panitumumab, rituximab, sunitinib et trastuzumab. Sur une durée médiane de 4 ans, 76 effets indésirables graves, dont la moitié potentiellement fatals, ont été ajoutés dans le RCP de ces médicaments Il s'agissait le plus souvent d'une toxicité cardiaque (n=7), de réactions à la perfusion (n=6), d'une toxicité médullaire (n=5) et de perforations digestives (n=4). Ainsi, 5 des 12 médicaments ont fait l'objet d'une mise en garde en raison d'un risque d'effet indésirable grave. Plus d'un tiers de ces effets graves (30/76) n'avaient jamais été rapportés au cours des essais pré AMM. Cette étude rappelle qu'au moment de l'AMM l'évaluation bénéfice/risque est, de fait, tronquée puisque le plus souvent, seuls les bénéfices sont connus. Ceci est d'autant plus vrai que le nombre de patients exposés pendant les essais est faible et que l'effet est rare. Il est donc indispensable de déclarer les effets indésirables graves observés en cancérologie, comme dans les autres spécialités même si cet effet apparait moins grave que la pathologie à traiter. Le suivi post AMM est ainsi la seule façon de garantir le maintien d'un rapport/bénéfice risque favorable pour le patient. Pour preuve, l'annonce récente par la FDA d'une réévaluation du bévacizumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein métastatique

en raison d'effets indésirables graves au regard d'une faible augmentation de la survie.

*Journal of clinical oncology 2010;29:174-85*

### Brèves

#### Interactions

La mise en ligne d'un thésaurus comportant les interactions médicamenteuses identifiées par le groupe de travail « interactions médicamenteuses » de l'AFSSAPS, apporte une information fiable et pragmatique, avec des libellés volontairement simples utilisant des mots-clés. Ce thésaurus peut être utilisé comme un guide d'aide à la prescription. Dans la dernière mise à jour (17 décembre 2010) figurent de nouvelles interactions:

#### Association contre-indiquée :

-colchicine/spiramycine : majoration des effets indésirables de la colchicine,  
 -oméprazole/nelfinavir : diminution importante des concentrations de nelfinavir,  
 -duloxétine/énoxacine : augmentation des effets indésirables de duloxétine,  
 -dabigatran/kétoconazole : saignements par doublement des concentrations du dabigatran,

-dronédarone/inhibiteurs puissants du cyp 3A4 : augmentation des concentrations de dronédarone,  
 -aliskiren/itraconazole : augmentation importante des concentrations d'aliskiren.

#### Et parmi les nouvelles associations déconseillées :

-méthotrèxate (>20 mg/sem)/IPP : augmentation de la toxicité du méthotrèxate,  
 -acide valproïque/imipenems : crise convulsive par diminution de la concentration d'acide valproïque,  
 -sulfaméthoxazole/AVK : risque hémorragique,  
 -vérapamil/colchicine : majoration des effets indésirables de la colchicine.

[http://www.afssaps.fr/Dossiers-](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses)

[thematiques/Interactions-medicamenteuses](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses)

#### Informations diverses

Jeu pathologique chez les patients traités par aripiprazole (Abilify®) : Drug safety 2011;6,1  
 Surmortalité avec le bevacizumab (Avastin®): en traitement adjuvant : *Jama 2011;305:487*  
 Pneumopathie et traitement par IPP : *CMAJ 2011;183:310*

## Informations des Agences Française (Afssaps) et Européenne (EMA) du Médicament

E. Autret-Leca et A.P. Jonville-Béra

#### Commission Nationale de Pharmacovigilance.

Mise en ligne des comptes rendu des réunions du 15 novembre 2010 : benfluorex (Médiator® et génériques) ; du 23 novembre 2010 : vitamine D (Uvesterol® D 1500 UI/ml, Uvesterol® vitamine ADEC, Fluosterol®, Uvedose®, Sterogyl®, Vitamine D3 Bon®, Zyma D2®, Zyma D®, Zymaduo®) ; époïétine recombinante dans l'anémie du nouveau-né ; pipobroman (Vercyte®).

[http://www.afssaps.fr/Afssaps-](http://www.afssaps.fr/Afssaps-media/Publications/Ordres-du-jour-comptes-rendus-de-commissions-Pharmacovigilance)

[media/Publications/Ordres-du-jour-comptes-rendus-de-commissions-Pharmacovigilance](http://www.afssaps.fr/Afssaps-media/Publications/Ordres-du-jour-comptes-rendus-de-commissions-Pharmacovigilance)

#### Médiator® et génériques (benfluorex) : dépistage d'atteintes valvulaires et suivi des patients exposés.

L'Afssaps explique le dépistage et le suivi d'une atteinte valvulaire: interrogatoire et auscultation cardiaque; en cas de suspicion de valvulopathie, consultation cardiologique; en cas d'anomalie valvulaire, surveillance par le cardiologue. Il est rappelé que les valvulopathies (non opérées) ne nécessitent pas de prophylaxie antibiotique systématique lors de procédure invasive. Enfin un courrier sera adressé aux patients ayant consommé du benfluorex entre novembre 2007 et novembre 2009.

*Communiqué de presse - Afssaps - 2 décembre 2010*

#### Avastin® (bévacizumab) : Ostéonécrose de mâchoire.

Des ostéonécroses de mâchoire ont été rapportées chez des patients traités par Avastin® pour un cancer et dont la plupart avait reçu précédemment ou de façon concomitante, un bisphosphonate IV dans le cadre du traitement du cancer. L'Avastin® apparaît donc comme un facteur de risque additionnel de survenue d'une ONM. En

conséquence, les mêmes précautions d'emploi que celles préconisées pour les bisphosphonates à savoir examen bucco-dentaire et soins dentaires appropriés sont désormais requises avant d'instaurer l'Avastin®. *Lettre aux prescripteurs - Laboratoire Roche - 30 décembre 2010*

#### Sutent® (sunitinib) : Ostéonécrose de la mâchoire.

Le sunitinib est indiqué dans les tumeurs stromales gastro-intestinales malignes non résécables et/ou métastatiques, en dernière ligne, dans les cancers du rein avancés/métastatiques et dans les tumeurs neuroendocrines du pancréas non résécables ou métastatiques. Des ostéonécroses de la mâchoire (ONM) ont été rapportées chez des patients traités par sunitinib, la majorité des patients ayant reçu précédemment ou de façon concomitante un bisphosphonate par voie IV dans le cadre du traitement du cancer. L'activité anti-angiogénique du sunitinib pourrait jouer un rôle dans la survenue de ces ONM. Il est donc recommandé :- de prendre en considération le risque d'ONM particulièrement chez les patients ayant reçu précédemment ou traités de façon concomitante par bisphosphonate;- qu'un examen et des soins bucco-dentaires doivent être faits avant un traitement par Sutent®.

*Lettre aux professionnels de santé - Afssaps - 30 décembre 2010*

#### Solutés pour dialyse péritonéale :

##### ✓ Péritonite aseptique et/ou dialysat trouble

Les laboratoires Baxter et l'Afssaps informent d'un risque de péritonite aseptique et/ou de dialysat trouble lié à l'administration de certains solutés de dialyse péritonéale contenant une concentration élevée en endotoxines. Les produits concernés sont Nutrineal® (toutes solutions), Extraneal® (toutes solutions), Dianeal® de volume inférieur à 5L,



Dianeal® PD4 3,86% 5 litres lot 10I17G30 et Dianeal® PD4 1,36% 5 litres lots 10A20G30 et 10C03G30. En revanche, Dianeal® 5L (autres que les lots cités) et Physioneal® ne sont pas concernés mais les stocks ne peuvent suppléer à tous les besoins. Les lots concernés seront retirés progressivement au fur et à mesure de la disponibilité de lots conformes, à partir de janvier 2011. Il est recommandé en attendant : - de maintenir le traitement habituel en l'absence de manifestation péritonéale (dialysat trouble, douleurs abdominales, fièvre...); - de débuter une antibiothérapie probabiliste en cas de manifestation péritonéale; - d'envisager après le début de l'antibiothérapie le changement de lot de la solution ou le changement pour Physioneal®; - de réserver Extraneal® en priorité aux patients anuriques et/ou nécessitant un contrôle strict de la balance hydrosodée. Nutrineal® et Dianeal® peuvent être remplacés par Physioneal® après vérification de la composition en calcium et bicarbonates/lactates sous surveillance de la glycémie (en cas de changement de Nutrineal® ou Extraneal® pour Dianeal® ou Physioneal®).

*Communiqué de presse - Afssaps - 15 décembre 2010*

#### ✓ Rupture d'approvisionnement

La présence d'endotoxines a été détectée sur de nouveaux lots de solutés non encore délivrés, responsable d'un décalage (3ème semaine de janvier 2011) de la mise à disposition de lots non affectés et d'un risque de rupture d'approvisionnement en Extraneal®. Il est recommandé :- chez les patients les plus vulnérables d'utiliser prioritairement les solutions de dialyse péritonéale non affectées par l'alerte; - pour les autres patients de déterminer si une alternative à la dialyse péritonéale peut être mise en place; - Extraneal® sera maintenu dans les indications strictement indispensables sans alternative thérapeutique: patients anuriques et/ou nécessitant un contrôle strict de la balance hydrosodée.

*Lettre aux professionnels de santé - Afssaps - 5 janvier 2011*

#### **Sabril® (vigabatrine): Anomalies cérébrales à l'IRM et mouvements anormaux.**

La vigabatrine est indiquée dans les épilepsies partielles résistantes et les spasmes infantiles ou syndrome de West. Des anomalies de la substance grise ont été observées à l'IRM, chez des jeunes enfants traités pour des spasmes infantiles à des doses élevées de vigabatrine. Ces changements de signaux à l'IRM peuvent s'accompagner des signes moteurs transitoires (dystonie, dyskinésie et/ou hypertonie) sans qu'une corrélation entre ces manifestations cliniques et les anomalies cérébrales à l'IRM n'ait été démontrée. Il est donc recommandé :- de bien évaluer le rapport bénéfice/risque individuel de la vigabatrine; - d'envisager une diminution de la posologie de la vigabatrine ou son arrêt progressif en cas de survenue de nouveaux troubles des mouvements.

*Lettre aux professionnels de santé - Afssaps - 2 décembre 2010*

#### **RoActemra® (tocilizumab) : Réaction anaphylactique.**

Le tocilizumab est indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance à un précédent traitement de fond (classiques et anti-TNF). Des réactions d'hypersensibilité cliniquement significatives ou graves liées à la perfusion et nécessitant l'arrêt du traitement ont été rapportées chez 0,3% des patients. Une réaction anaphylactique fatale a été rapportée chez un patient traité par tocilizumab, prednisone et léflunomide. Il est donc recommandé :- de surveiller la survenue de signes d'hypersensibilité pendant et après la perfusion de tocilizumab; - de s'assurer qu'un traitement adapté peut être mis en œuvre immédiatement; - d'arrêter immédiatement et définitivement le tocilizumab si une réaction grave liée à la perfusion apparaît.

*Lettre aux professionnels de santé - Afssaps - 15 décembre 2010*

#### **Nplate® (romiplostim) : Thrombose de la veine porte.**

Le romiplostim est un facteur de croissance plaquettaire, indiqué dans le purpura thrombopénique idiopathique chronique en échec aux traitements habituels chez les adultes réfractaires après splénectomie ou auxquels la splénectomie ne peut être proposée. Les principaux effets graves observés au cours du développement étaient des événements thromboemboliques et des anomalies de la moelle osseuse dues à des dépôts de réticuline. En post AMM des thromboses de la veine porte sont rapportées chez des patients ayant une maladie hépatique chronique. Il a donc été décidé :- la contre-indication du romiplostim en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère (Child Pugh  $\geq$  7) sauf si le bénéfice est indiscutable; - la modification des taux critiques de plaquettes (> 150.109/L pendant 2 semaines : réduction de dose à < 1µg/semaine) et > 250.109/L : arrêt du romiplostim)

*Lettre aux professionnels de santé - Afssaps - 20 décembre 2010*

#### **Revlimid® (lénalidomide) : Embolie pulmonaire et Infarctus du myocarde.**

Le lénalidomide, indiqué dans le myélome multiple, est associé à un risque thromboembolique veineux, dont des embolies pulmonaires, identifié dès les essais cliniques. Les données post AMM ont confirmé ce risque et également mis en évidence un risque thromboembolique artériel en particulier d'infarctus du myocarde et d'AVC. Il est donc fortement recommandé : - de prescrire un anti-thrombotique chez les patients traités par lénalidomide particulièrement chez ceux ayant d'autres facteurs de risque de thrombose; - de corriger le mieux possible les autres facteurs de risque thromboembolique; - de penser au rôle du lénalidomide et de l'arrêter immédiatement en cas de thrombose artérielle ou veineuse.

*Lettre aux professionnels de santé - Afssaps - 29 décembre 2010*

#### **Vistide® (cidofovir) : Risque accru en cas de prescriptions hors AMM.**

Vistide® a une AMM par voie intraveineuse dans la rétinite à CMV du SIDA. La prescription hors AMM, en

particulier l'utilisation de ce médicament en injection intraoculaire ou en application locale, est associée à une majoration du risque d'effet indésirable. Les effets les plus graves sont une toxicité rénale, oculaire (uveite, hypotonie oculaire) et une neutropénie. Ils témoignent du passage systémique du cidofovir y compris après injection intraoculaire ou en application locale. Le laboratoire rappelle que :- la sécurité de l'emploi et l'efficacité de Vistide® n'ont pas été montrées pour d'autre indication que la rétinite à CMV du SIDA; - Vistide® est formulé uniquement pour une administration IV et qu'aucun autre mode d'administration ne doit être utilisé; - Vistide® est contre-indiqué si la clairance de créatinine est < 55 ml/min ou si la protéinurie est > 2 + (ou > 200 mg/dl); - Vistide® doit être administré avec du probénécide pour réduire sa néphrotoxicité.  
*Lettre aux professionnels de santé - Afssaps - 12 janvier 2011*

**Firdapse® (amifampridine ou 3,4 DAP) : utilisation non recommandée dans la sclérose en plaque.**

Ce bloqueur des canaux potassiques voltage dépendants est indiqué dans le traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton dont il améliore légèrement la force musculaire. En 2006, l'Afssaps avait informé les prescripteurs d'un rapport bénéfice/risque défavorable dans la sclérose en plaque. Les résultats d'un essai dans la sclérose en plaque viennent confirmer que l'amifampridine n'est pas différente du placebo sur les symptômes de fatigue et sur la qualité de vie. Les effets indésirables les plus fréquents sont paresthésies, troubles gastro-intestinaux, musculo squelettiques et insomnie.  
*Afssaps - janvier 2011*

**Multaq® (dronédarone) : Atteintes hépatiques graves.**

Multaq® est un anti-arythmique indiqué (AMM 2009) chez les adultes cliniquement stables ayant un antécédent de fibrillation auriculaire (FA) ou étant en FA non permanente, afin de prévenir les récidives de FA ou de ralentir la fréquence cardiaque. Il est contre-indiqué dans l'insuffisance cardiaque de classe III instable et IV. Il est moins efficace que l'amiodarone mais il en est attendu une meilleure tolérance (absence d'iode). Depuis sa mise sur le marché (2009) des atteintes hépatiques, dont deux ont nécessité une transplantation, ont été rapportées, certaines très précocement après l'initiation du médicament. Il est donc recommandé :- de surveiller la fonction hépatique avant le début du traitement, tous les mois pendant les six premiers mois, à 9 et 12 mois puis régulièrement; - d'enseigner aux patients les signes évocateurs d'une atteinte hépatique; - une conduite à tenir en cas d'augmentation des transaminases. Les patients actuellement traités par Multaq® seront contactés au cours du prochain mois afin d'effectuer des tests hépatiques.  
*Lettre aux prescripteurs - Afssaps - 21 janvier 2011*

**Plus de prophylaxie systématique des infections conjonctivales du nouveau-né.**

Compte tenu de l'absence de données montrant l'efficacité de l'antibioprophylaxie conjonctivale

systématique, l'Afssaps recommande une antibioprophylaxie conjonctivale (collyre de rifamycine 1 goutte par œil) seulement en cas d'antécédents et/ou de facteurs de risque d'infection sexuellement transmissible chez les parents.

*Communiqué de presse - Afssaps - 4 janvier 2011*

**Cubicin® (daptomycine) : Pneumonie à éosinophiles.**

Cubicin® (AMM en 2006) efficace uniquement sur les bactéries à Gram positif est indiqué dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous (IcPTM), l'endocardite infectieuse (EI) du cœur droit à *Staphylococcus aureus* et les bactériémies à *Staphylococcus aureus* associées à une EI du cœur droit ou à une IcPTM. Des pneumonies à éosinophiles ont été rapportées chez des patients traités par la daptomycine le plus souvent après deux semaines de traitement. Cubicin® était souvent prescrit hors des indications de son AMM. La reconnaissance rapide des symptômes (toux, fièvre, dyspnée) et de leur possible association à la daptomycine est cruciale dans la prise en charge des patients qui comprend, outre l'arrêt du médicament et une corticothérapie, sa contre-indication définitive.

*Lettre aux prescripteurs - Laboratoire Novartis - 27 janvier 2011*

**Vaccin anti rotavirus (Rotarix® et Rotateq®) : Levée des restrictions d'utilisation.**

En mai 2010, la détection d'ADN de circovirus porcins dans des lots de vaccin Rotarix® et Rotateq® avait conduit à des mesures de précaution concernant l'utilisation de ces vaccins. Le virus impliqué n'étant plus considéré comme pathogène pour l'Homme, l'Afssaps, considère que les mesures de précaution peuvent être levées. Elle rappelle cependant qu'indépendamment de ces virus, une faible augmentation du risque d'invagination intestinale "n'est pas exclue" dans les 7 jours suivant l'administration de la première dose de ces vaccins.

*Communiqué de presse - Afssaps - 28 janvier 2011*

**Prepulsid® (cisapride) : Arrêt de commercialisation.**

La décision d'arrêt de commercialisation du Prepulsid® aura lieu le 7 mars 2011 après des restrictions successives de ses indications liées à son risque d'allongement du QT et de troubles du rythme ventriculaire parfois mortels. Le Prepulsid® utilisé initialement très largement dans le reflux gastro-oesophagien du nourrisson avait été restreint en 2002 aux reflux prouvés, en échec de tous les autres traitements, chez les nourrissons de moins de 36 mois, inclus dans un registre. Progressivement, les pédiatres ont appris à se passer de ce médicament puisqu'en 2009, seuls 650 patients étaient traités en France. La réévaluation de l'ensemble des données, en particulier une analyse par la Cochrane, a montré qu'il n'y avait pas de données probantes pour étayer l'intérêt du cisapride.

*Lettre aux professionnels de santé - Janssen - 24 janvier 2011*

**Haldol® 5 mg/ml injectable (halopéridol) : Suppression de l'administration IV.**

Haldol® injectable est indiqué dans les états d'agitation et d'agressivité au cours des états



psychotiques et dans les vomissements liés aux traitements antimétaboliques post-radiothérapeutiques. La suppression de l'administration IV est justifiée par les risques cardiaques de l'halopéridol par voie IV (torsades de pointes, mort subite) et l'existence d'alternatives. La voie IM reste autorisée.

*Lettre aux professionnels de santé - Laboratoire Janssen Cilag - 14 février 2011*

### **Dextropropoxyphène : Retrait du marché français le 1er mars 2011.**

Le dextropropoxyphène n'étant pas commercialisé seul, les spécialités concernées sont celles associant le dextropropoxyphène au paracétamol (Diantalvic®, Di Dolco®, Dialgo®, Dialgirex®, Dextroref® et leurs nombreux génériques) Les différentes étapes de cette suppression sont résumées ci-dessous. Chacune a fait l'objet d'une information par le Centre de Pharmacovigilance de Tours : - L'EMA émet un avis défavorable au maintien sur le marché des médicaments contenant du dextropropoxyphène en raison du risque de décès en cas de surdosage (juin 2009); - La Commission Européenne confirme l'avis défavorable de l'EMA (juillet 2010); - La FDA considère que le bénéfice/risque du dextropropoxyphène n'est pas favorable en raison d'un allongement des espaces PR et QT et élargissement du QRS à dose quasi thérapeutique chez le volontaire sain (novembre 2010). L'Afssaps rappelle qu'il ne faut plus prescrire de dextropropoxyphène et qu'il est indispensable de réévaluer le traitement des patients traités par dextropropoxyphène. Dans cette perspective, une mise au point sur la prise en charge des douleurs modérées à intenses afin d'aider à la substitution du dextropropoxyphène a été publiée ([www.afssaps.fr/infos de sécurité/mises au point](http://www.afssaps.fr/infos_de_sécurité/mises_au_point)).

*Lettre aux prescripteurs - Afssaps - 15 février 2011*

### **Crayon au nitrate d'argent Salva® : Contre-indication sur les bourgeons ombilicaux.**

La Cooper distribue aux hôpitaux, cliniques, pharmaciens d'officine, services de PMI, etc., un crayon au nitrate d'argent Salva® qui est un produit officinal et ne revendique aucune indication thérapeutique!!!! La concentration en nitrate d'argent du crayon Salva® est passée en 2010, de 63% à 90%. Parallèlement sont survenues des brûlures lors de l'application de ce crayon sur des bourgeons ombilicaux. Ce risque étant probablement lié à la nouvelle concentration, le retour à l'ancienne concentration a été demandé. En attendant la mise à disposition d'une concentration plus basse, il ne faut plus utiliser le crayon au nitrate d'argent Salva® sur les bourgeons ombilicaux après la chute du cordon ombilical. L'application de ce produit doit absolument s'accompagner d'une protection de la peau en périphérie de la zone nitrée.

*Lettre aux professionnels de santé - Cooper - 07 février 2011*

### **Celance® (pergolide) : Arrêt de commercialisation.**

Celance® est un agoniste dopaminergique, dérivé de l'ergot de seigle, indiqué dans la maladie de Parkinson. L'arrêt de commercialisation décidé par les laboratoires Lilly, en accord avec l'Afssaps, est

dû au risque de valvulopathies qui avait déjà conduit à réserver Celance® aux échecs des autres agonistes dopaminergiques. Ce risque valvulaire avait conduit la FDA à retirer le pergolide du marché américain dès 2007. Le remplacement de Celance® peut se faire : - soit du jour au lendemain par un autre traitement agoniste dopaminergique; - soit par diminution progressive des doses et introduction progressive d'un autre antiparkinsonien. Une échocardiographie cardiaque est souhaitable en l'absence d'échographie datant de moins de 6 mois.

*Lettre aux prescripteurs - 14 janvier 2011*

### **Buflomédil (Fonzylane® et génériques) : Suspension d'AMM.**

Le buflomédil est un vasodilatateur, indiqué dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. En raison d'une faible efficacité au regard d'effets graves neurologiques (convulsions) et cardiaques (troubles du rythme), l'Afssaps a suspendu l'AMM des spécialités à base de buflomédil, dans l'attente des résultats de la réévaluation européenne. L'Afssaps demande : - de ne plus instaurer ni renouveler un traitement à base de buflomédil; - de ne plus délivrer de buflomédil; - aux patients, de consulter sans urgence leur médecin pour modifier leur traitement.

*Lettre aux professionnels de santé - Afssaps - 17 février 2011*

### **Nitrofurantoïne : Toxicité hépatique et pulmonaire.**

La nitrofurantoïne (Furadantine®, Furadoïne® et Microdoïne®) est indiquée dans la cystite aiguë non compliquée de la femme mais également, pour Furadantine® et Furadoïne® chez l'enfant de plus de 6 ans en traitement prophylactique des cystites récidivantes et des infections urinaires à risque de pyélonéphrite (reflux vésico-urétéral, uropathie obstructive). Sa toxicité hépatique (cytolyse, hépatite chronique active, cirrhose) et pulmonaire (pneumopathie interstitielle, fibrose) en particulier en cas de traitement prolongé, est connue mais de nouveaux cas étant rapportés, les indications de la nitrofurantoïne vont être révisées. Dans l'attente de cette réévaluation, il est recommandé :- de ne plus initier de traitement prophylactique par nitrofurantoïne;- chez les patients déjà traités, de surveiller le bilan hépatique tous les 3 mois;- d'informer les patients des risques et des symptômes qui pourraient être le début d'une atteinte hépatique ou pulmonaire.

*Lettre aux professionnels de santé - Afssaps - février 2011*

### **Antitussifs anti H1 et fenspiride : Contre-indication < 2 ans.**

Les sirops antitussifs à base d'opiacés étaient déjà contre-indiqués chez les nourrissons, en raison de leur effet dépresseur respiratoire. Les mucolytiques, mucofluidifiants et l'hélicidine avaient déjà été contre-indiqués en avril 2010 chez le nourrisson. Sont désormais également contre-indiqués chez le nourrisson les sirops et suspensions buvables d'anti-H1 de 1ère génération à base de phénothiazines (*prométhazine, alimémazine, oxomémazine*), de *chlorphénamine*, de *pimétixène* ainsi que de *fenspiride*. Les spécialités concernées sont : Hexapneumine® nourrisson sirop, Broncalène®

nourrisson sirop, Théralène® sirop 0,05% et solution buvable 4%, Toplexil® sirop 0,33 mg/ml, Toplexil® solution buvable sans sucre 0,33 mg/ml, Oxoméazine génériques avec ou sans sucre (Biogaran®, EG®, PHR Lab®, Teva®, Winthrop® sirop 0,33 mg/ml, Calmixène® sirop, Pneumorel® sirop 0,2%

*Lettre aux professionnels de santé - Afssaps - février 2011*

#### **Uvestérol D et Uvestérol A.D.E.C solution buvable : Précautions d'utilisation.**

L'Uvestérol D 1500UI/ml® est indiqué chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte. L'Uvestérol vitaminé A,D,E,C® est indiqué chez le nouveau-né en particulier prématuré et le nourrisson présentant une carence en vitamines A, C, D et E. En 2006, des malaises chez des nourrissons au cours de l'administration de ces deux médicaments, avaient conduit l'Afssaps à rappeler l'importance du respect des modalités d'administration. Des malaises ont continué à être rapportés, en particulier chez les prématurés et les nourrissons âgés de moins de 1 mois, s'expliquant par le non-respect des modalités d'administration et l'utilisation de seringues autres que celles délivrées avec le flacon. L'Afssaps rappelle:- chez le nouveau-né prématuré : dilution de l'Uvestérol A,D,E,C® dans un peu d'eau ou de lait et administration à l'aide d'une tétine 2<sup>ème</sup> âge et pas avec une seringue; - en cas de reflux gastro-oesophagien : dilution d'Uvestérol A,D,E,C® et d'Uvestérol D 1500UI/ml® dans un peu d'eau ou de lait et administration à l'aide d'une tétine et pas avec une seringue; - dans les autres situations : utilisation de la seringue fournie avec le flacon; - Dans tous les cas administration lente et en position semi-assise du médicament.

*Lettre aux professionnels de santé - Afssaps - 18 mars 2011*

#### **Informations de la FDA.**

- La FDA vient de placer le **topiramate (Epitomax®) dans la catégorie D des médicaments à risque pendant la grossesse** qui correspond à une augmentation du risque (ici, de fente palatine) chez le fœtus humain mais qui est acceptable si le bénéfice est démontré.

*FDA MedWatch - Topamax (topiramate) : Label Change - Risk For Development of Cleft Lip and/or Cleft Palate in Newborns - 04 mars 2011*

- **La terbutaline injectable (en France Bricanyl®) ne doit pas être utilisée dans la prévention et le traitement de la menace prématuré (MAP).** En effet, l'efficacité n'a pas été démontrée et le risque d'effets indésirables graves est élevé (décès, tachycardie, hyperglycémie, hypokaliémie, arrêt cardiaque, œdème pulmonaire, infarctus du myocarde!!). Le médicament a pourtant l'AMM en France dans la MAP par voie IV en traitement d'urgence et par voie sous-cutanée en traitement d'entretien.

*FDA MedWatch - Terbutaline : Label Change - Warnings Against Use for Treatment of Preterm Labor - 17 février 2011*

- En septembre 2010, la FDA a alerté sur une possible augmentation du **risque de cancer de la vessie** chez les patients traités par **pioglitazone**

(**Actos®, Competact®**) pour un diabète de type II. Cette alerte repose sur des cas isolés publiés ou signalés aux Autorités de Pharmacovigilance. Ceci est en cohérence avec les données expérimentales : tumeurs de la vessie chez le rat et effet carcinogène connu avec d'autres médicaments qui comme la pioglitazone sont agonistes PPARs  $\gamma$  et/ou  $\alpha$ . De plus une étude cas témoin a mis en évidence une augmentation du risque (dose et durée dépendant) de cancer de vessie chez les patients traités par pioglitazone. Un recueil des cas français par les Centres de Pharmacovigilance est en cours. Dans la mesure où le lien avec l'exposition à la pioglitazone n'est probablement pas toujours évoqué en présence d'un cancer de la vessie, il est important de :- rechercher une éventuelle prise d'Actos® ou de Competact® en cas de cancer de la vessie;- transmettre au Centre de Pharmacovigilance les cas de cancer de la vessie observés chez des patients traités par Actos® ou Competact®.

*FDA MedWatch - Actos (pioglitazone) : Ongoing Safety Review of Actos (pioglitazone) and Potential Increased Risk of Bladder Cancer After Two Years Exposure - 17 septembre 2010*

- **Kaletra®** (lopinavir, ritonavir) solution buvable est indiqué chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 2 ans infectés par le VIH. Malgré l'absence d'AMM, il est proposé (rapport Yeni 2010) en association à zidovudine/lamivudine chez le nouveau-né à terme à risque élevé de transmission virale. La FDA informe d'un **risque d'atteinte multi viscérale** (troubles du rythme cardiaque, dépression du système nerveux central, hypotonie, convulsions, hyperosmolarité, acidose lactique, hémolyse) **chez des nouveau-nés** traités par Kaletra®. Ce risque serait lié aux capacités réduites d'élimination du propylène glycol contenu dans la solution buvable. La FDA recommande : - d'éviter d'utiliser Kaletra® solution buvable chez les nouveau-nés à terme âgés de moins de 14 jours et chez les prématurés âgés de moins de 14 jours de terme corrigé; - si cette utilisation est indispensable, effectuer une surveillance clinique (cardiaque, rénale, respiratoire, neurologique) et biologique (créatininémie, osmolalité sérique).

*Drug Safety Announcement - FDA MedWatch - 8 mars 2011*

## COMMISSION DE TRANSPARENCE

E. Autret-Leca

Les synthèses d'avis de la Commission de Transparence sur les nouveaux médicaments, résumés en une page facile à lire "l'essentiel", "les données cliniques", "la place dans la stratégie thérapeutique", "le SMR" et "l'ASMR".

Elles sont disponibles sur le site : <http://www.has-sante.fr> (rubriques «Professionnels de santé» puis «Actes-Médicaments-Dispositifs» puis «Synthèses d'avis»)

**ASMR I : progrès thérapeutique majeur**

Nouveaux médicaments :

- **Adixone®** 50 µg cp (fludrocortisone) remplace la préparation hospitalière "fludrocortisone AP-HP" dans le traitement minéralocorticoïde substitutif au cours de l'insuffisance corticosurrénale primaire, en association avec un glucocorticoïde. Il conserve l'apport thérapeutique majeur de la préparation hospitalière.

**ASMR II : amélioration importante**

Nouveaux médicaments :

- **Ilaris®** 150 mg (canakinumab) injectable, indiqué à partir de 4 ans dans le syndrome périodique associé à la cryopyrine, incluant le syndrome de Muckle-Wells, le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire/la maladie systémique inflammatoire à début néo-natal, les formes sévères du syndrome familial auto-inflammatoire au froid ou urticaire familiale au froid présentant une symptomatologie ne se limitant pas à l'éruption urticaire induite par le froid. L'ASMR est importante dans la prise en charge. En effet la différence est en faveur du canakinumab par rapport au placebo pour le pourcentage de patients ayant une rechute après 24 semaines de traitement (0/15 vs 13/16 patients). Il en est de même pour l'évolution des marqueurs de l'inflammation, l'évaluation par l'investigateur de l'intensité de la maladie auto-inflammatoire et de l'atteinte cutanée.

**ASMR III : amélioration modérée**

Extension d'indication :

- **Erbix®** 5 mg/ml, perfusion (cétuximab). Indiqué en association à la chimiothérapie à base de platine dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant et/ou métastatique. L'ASMR est modérée dans la stratégie thérapeutique. En effet, cétuximab/chimiothérapie (5FU/cisplatine ou carboplatine) améliore par rapport à la chimiothérapie seule, la médiane de survie sans progression de 2,3 mois (5,6 vs 3,3 mois) et la médiane de survie globale de 2,7 mois (10,1 vs 7,4 mois) mais augmente diarrhées et réactions cutanéomuqueuses...
- **Mexilétine®** AP-HP 200 mg, gélule (mexilétine) dans le traitement symptomatique des syndromes myotoniques (dystrophies myotoniques et myotonies non dystrophiques ou canalopathies). L'ASMR est modérée dans la prise en charge des myotonies non dystrophiques ou congénitales sans atteinte cardiaque (et mineure dans les dystrophies myotoniques avec atteinte cardiaque).

**ASMR IV : amélioration mineure**

Extension d'indication :

- **Inexium®** (esomeprazole) 40 mg injectable. Prévention de la récurrence hémorragique après endoscopie thérapeutique pour un ulcère gastrique ou duodénal. L'ASMR est mineure dans la stratégie thérapeutique (récurrence hémorragique dans les 72 premières heures de perfusion 5,9% vs 10,3% avec placebo).
- **Mabthera®** (rituximab) 100 mg injectable, dans le traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique en association à une chimiothérapie. L'ASMR est mineure en termes d'efficacité par rapport à la chimiothérapie seule. En effet, après un suivi de 20,7 mois, la durée médiane de survie sans progression est de 39,8 mois avec Mabthera® associé à fludarabine/cyclophosphamide vs 32,2 mois avec fludarabine/cyclophosphamide.
- **Mexilétine®** AP-HP 200 mg, gélule (mexilétine) dans le traitement symptomatique des syndromes myotoniques (dystrophies myotoniques et myotonies non dystrophiques ou canalopathies). L'ASMR est mineure dans la prise en charge des dystrophies myotoniques de type 1 et 2 au cours desquelles l'atteinte cardiaque est fréquente (et modérée dans les myotonies non dystrophiques ou congénitales sans atteinte cardiaque)

**ASMR V : absence d'amélioration**

Nouveaux médicaments :

- **Mezavant®** LP 1200 mg, cp gastrorésistant (mésalazine) dans l'induction et le maintien d'une rémission clinique et endoscopique des poussées de rectocolite hémorragique légères à modérées. Pas d'ASMR par rapport aux autres spécialités à base de mésalazine.
- **Visanne®** 2 mg, cp (diénogest) dans l'endométriose". Pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique.

Extension d'indication :

- **Cholestagel®** 625 mg (colesevelam) dans l'hypercholestérolémie primaire soit en association à l'ézétimibe, avec ou sans statine (pas d'ASMR par rapport à Questran®), soit en association à une statine (pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique), soit en monothérapie, si un traitement par statine est inapproprié ou mal toléré (pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique).
- **Crestor®** 5, 10, 20 mg, cp (rosuvastatine) en prévention des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients à haut risque. Pas d'ASMR dans la prise en charge.
- **Tyverb®** 250 mg, cp (lapatinib), dans le cancer du sein avec surexpression des récepteurs HER2 en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une maladie

métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée. Pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique.

**SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale (non remboursement)**

• **Avandia®** 2 mg, 4 mg, 8 mg cp (rosiglitazone) et **Avandamet®** 1/500, 2/500, 2/1000, 4/1000 cp (rosiglitazone/metformine) dans le diabète de type 2 (rapport efficacité/effets indésirables défavorable).

- **Mépack®** 4 mg perfusion (mifamurtide) dans l'ostéosarcome non métastatique de haut grade. Niveau de preuve insuffisant.
- **Tronothane®** 1% gel pour application locale (pramocaïne, propylène glycol, hypromellose) dans les manifestations douloureuses et prurigineuses anales, en particulier dans la crise hémorroïdaire.
- **Uvimag B6®**, solution buvable (magnésium, vitamine B6) dans les carences magnésiennes avérées, isolées ou associées.

**SYNTHÈSE**

A.P. Jonville-Béra

Cette synthèse réalisée à partir des résultats des essais cliniques, de l'avis de l'EMA, de la commission de la transparence et de publications, porte sur des spécialités récemment commercialisées et disponibles en ville.

**Multaq®** (dronédarone) est un anti-arythmique indiqué chez les adultes cliniquement stables ayant un antécédent de fibrillation auriculaire (FA) ou actuellement en FA non permanente, afin de prévenir les récurrences de FA ou de ralentir la fréquence cardiaque. L'efficacité de la dronédarone a été supérieure à celle du placebo pour diminuer l'incidence de première récurrence de FA et allonger le délai médian de première récurrence, mais sans réduire la mortalité globale à 12 mois. Dans le seul essai versus amiodarone, comparateur naturel, après 12 mois de traitement, la dronédarone est moins efficace que l'amiodarone avec un taux d'échec (1<sup>er</sup> récurrence ou arrêt de traitement pour intolérance ou inefficacité) plus élevé. Enfin, la dronédarone a multiplié par deux la mortalité des patients ayant une insuffisance cardiaque symptomatique ou une FEVG  $\leq$  35 %, conduisant à

l'arrêt de l'étude et à contre-indiquer la dronédarone en cas d'insuffisance cardiaque de classe III instable ou IV. Les effets indésirables les plus fréquents sont l'augmentation dose-dépendante de la créatininémie, l'allongement du QTc, la bradycardie et l'élévation des transaminases. Des hépatites graves sont rapportées en post AMM. En revanche, la dronédarone ne contenant pas d'iode, il n'est pas attendu d'effet sur la thyroïde. La dronédarone étant un inhibiteur puissant de la glycoprotéine P et un inhibiteur modéré du CYP3A4, son association est contre indiquée avec de nombreux médicaments (kétoconazole, télichromycine, clarithromycine, néfazodone, ritonavir,...). Elle est également contre indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance  $<$ 30 ml/min), chez la femme en âge de procréer sans contraception (en raison de la tératogénèse animale) et en association aux médicaments induisant des torsades de pointes. La dronédarone a obtenu une AMM en dépit d'une efficacité moindre que celle de l'amiodarone en raison d'une tolérance attendue meilleure, mais qui ne semble pas se confirmer en post AMM.

ISSN : 1777-7267

Directeur de publication : Pr E. Autret-Leca (CHRU Tours)

Rédacteurs : Pr E. Autret-Leca, Dr A.P. Jonville-Béra (CHRU Tours)

Comité de rédaction : Pr E. Autret-Leca, Dr A.P. Jonville-Béra, Dr F. Beau-Salinas, Dr H. Cissoko (CHRU Tours)

Conception graphique : B. Gaillard (CHRU Tours)

Impression : Imprimerie Jouve – Mayenne (53) – Tiré à 1200 exemplaires et distribué gratuitement aux professionnels des établissements de santé du Cher, de l'Indre et Loire, du Loir et Cher et du Loiret.